ITEM 219 : PATHOLOGIE DU FER

Physiologie

- Fer physiologique : **ferreux** (Fe^{2+}) et **ferrique** (Fe^{3+})
- Rôles du fer : - **Transport de l'oxygène** par **l'hémoglobine**
  - **Réaction d'oxydoréduction** de la **chaîne respiratoire mitochondriale**
  - **Protection contre le stress oxydatif**
- Fer **fonctionnel** (hématopoïèse, 80 % dans les érythrocytes soit 3 g) vs **fer non fonctionnel** (stocké)

Apports	- Apports alimentaires : **10 à 15 mg/j**, principalement sous forme non héminique (**60%** du fer absorbé) - Absorption duodénale = **10%** : . **Héminique** (viandes, poissons) : biodisponibilité de 25% . **Non héminique** (végétaux, laits, œufs, viande) : biodisponibilité de 1 à 5% - Exportation dans la circulation : par la **ferroportine**, régulée par l'**hepcidine** - **Hepcidine** : . **Synthèse hépatique et par les macrophages et PNN** . Régulé selon le stock de fer de l'organisme : ↗ si surcharge ou inflammation et ↘ si carence . Fixation à la ferroportine : **blocage de l'exportation de fer duodénale et macrophagique**
Stockage et transport	- **Transferrine** : transport du fer dans le plasma et les liquides extracellulaires (fixe 2 atomes/molécule) - **Récepteur de la transferrine** : fixe la transferrine et l'internalise dans la cellule, présent sur les cellules dont le métabolisme nécessite du fer - **Ferritine** : stockage du fer dans les tissus sous forme biodisponible (0 à 1 g), essentiellement dans le **foie**, la **moelle osseuse** et la **rate** = indicateur des réserves de fer
Perte	- Physiologique : **digestives, urinaires, cutanées** (desquamation) ± 1 mg/j) ➙ compensé par l'alimentation

Exploration

Ferritine	= Examen de 1ère intention pour évaluer le stock en fer : - Diminuée : **carence en fer** - Élevée : . **Excès de fer** . **Lyse cellulaire** : hépatique, musculaire, syndrome d'activation macrophagique . **Syndrome inflammatoire** . **Consommation excessive d'alcool** . **Syndrome métabolique** . **Hyperthyroïdie**
Coefficient de saturation de la transferrine	CST = fer sérique/transferrine : reflète l'activité de transport de fer aux cellules - Calculé grâce au dosage de la transferrine (comme la capacité totale de fixation de la transferrine) - Elévation précoce en cas de **surcharge en fer** (avant la ferritine) mais ne quantifie pas la surcharge - Utile en 2ème intention avec le fer sérique pour rechercher carence si ferritine ininterprétable - Autre cause d'élévation : **insuffisance hépato-cellulaire**, **syndrome néphrotique**, **inflammation** - Importances variations circadiennes (maximale le matin) ou d'un jour à l'autre : dosage répété
Fer sérique	= Peu d'intérêt isolément : variations importantes
Récepteur soluble de la transferrine	= Marqueur d'avidité des précurseurs érythrocytaires pour le fer : - Augmenté en cas de **carence en fer**, **indépendamment du statut inflammatoire** ➙ Examen de 2nd intention pour le diagnostic de carence en fer en contexte inflammatoire

	Normes	Carence en fer	Excès de fer	Inflammation
Ferritine	H : **75 à 300** µg/L F : **20 à 180** µg/L	↘	↗	**N ou ↗**
CST	**20 à 45%**	↘	↗	**N ou ↘**
Fer sérique	**12 à 30** µmol/L	↘	↗	↘
Transferrine et CTF	**2,2 à 4** g/L	↗	↘	↗
Récepteur soluble de la transferrine		↗	↘	**N**

➙ Dosage le matin à 8-9h, à jeun

CARENCE MARTIALE

Carence martiale = 1ère cause d'anémie au monde, touche surtout les enfants et 25% des femmes en période d'activité génitale
- **Carence absolue** = ↘ du stock de fer tissulaire (ferritine sérique abaissée < 15-20 ng/ml) : **insuffisance d'apport**, **augmentation de l'utilisation** et/ou **pertes sanguines anormales +++** (cause n°1 dans les pays développés)
- **Carence fonctionnelle** = défaillance de la mobilisation du fer vers le pool circulant (ferritine sérique normale, CST ↘ < 20%, hepcidine ↗ dans les urines) : **état inflammatoire chronique**, **majoration des besoins** (↗ EPO)

Diagnostic

Carence martiale sans anémie

= **Ferritine basse** avec **taux d'Hb normal** : situation très fréquente, en particulier chez la femme jeune
- **Asthénie, baisse des performances intellectuelles, fatigabilité musculaire**

➔ Supplémentation martiale efficace, même en l'absence d'anémie
➔ En cas de syndrome inflammatoire : carence martiale associée si **ferritine < 100**

Anémie par carence martiale

- **Syndrome anémique** : pâleur, asthénie, mauvaise tolérance à l'effort, dyspnée d'effort
- **Anémie** classiquement **microcytaire (VGM < 80 fL pour adulte ou enfant > 10 ans ou <70 fL chez le nourrisson), hypochrome (CCMH < 32 g/dL), arégénérative (réticulocytes <120 G/L)**
- **Thrombocytose** fréquemment associée
- Nombre de leucocytes et formule leucocytaire normaux

Signes cliniques de carence martiale

- **Alopécie non cicatricielle** (sans perte de follicule pileux)
- **Anomalies unguéales** : **koïlonychie** (striés en cupules), **ongles fins, cassants, mous**
- **Rhagade/perlèche** : fissuration des commissures labiales
- **Glossite** : langue rouge et lisse par atrophie des papilles linguales
- **Dysphagie**
- **Syndrome des jambes sans repos**
- **Syndrome de Plummer-Vinson** : **dysphagie** avec **anneau œsophagien**

DD

- Anémie microcytaire : **anémie inflammatoire, thalassémie hétérozygote**, **saturnisme** (rare)

Bio

- **Ferritine** en 1ère intention : affirme le diagnostic si abaissée
- En 2nd intention (inflammation, IRC, ferritine non contributive) : **CST, transferrine, fer sérique**

Étiologies

Pertes sanguines

Cause gynécologique

= **Métrorragie** et/ou **ménorragie** : 1ère cause chez la femme en période génitale ++
- Favorisé par : **fibrome utérin, cancer vaginal** ou **utérin, DIU**…

Cause digestive

Œsophage
- **Œsophagite**
- **Cancer œsophagien**
- Erosions intra-herniaires
- Ulcère de Barret
- Varices œsophagiennes

Estomac-Duodénum
- **Erosion gastrique médicamenteuse**
- **Ulcère gastrique** ou **duodénal**
- **Cancer gastrique**
- Gastrite alcoolique
- Ectasies vasculaires antrales
- Polype gastrique, duodénal ou ampullaire
- Ulcère anastomotique après gastrectomie

Intestin grêle
- **Ulcération médicamenteuse** (AINS ++)
- **Tumeur bénigne** ou **maligne**
- **Lymphome**
- **Angiodysplasie**
- **Maladie de Crohn**
- Grêle radique
- Parasitose : ankylostomiase
- Diverticule de Meckel

Colon-Rectum-Anus
- **Cancer colorectal**
- **Angiodysplasie**
- **Recto-colite hémorragique**
- **Maladie de Crohn**
- Polype colique
- Colite radique
- Hémangiome
- **Maladie hémorroïdaire**

↗ Besoins

- **Enfant, adolescent**
- **Grossesse**
- **Sportif d'endurance**

↘ Apports

- Carence d'apport :
  . **Mauvaise alimentation** : carence en fer héminique ou non héminique
  . **Consommation excessive de thé**
  . **Régime végétarien strict**
  . **Anorexie**
  . **Pica, Géophagie**
- **Malabsorption** : **maladie cœliaque, MICI, maladie inflammatoire, néoplasie, interaction alimentaire** ou **médicamenteuse, achlorhydrie, gastrectomie, court-circuit duodénojéjunal**

Étiologies	Causes rares	- **Hémodialyse** - **Sclérodermie systémique** avec **atteinte digestive sévère** - **Maladie de Rendu-Osler** (épistaxis récidivant) - **Hémoglobinurie paroxystique nocturne** - **Syndrome de Lasthénie de Ferjol** (trouble psychiatrique factice)		
Bilan étiologique	Examen gynécologique	- Ménorragies et/ou métrorragies - Mise en évidence de **lésion génitale** (rare en l'absence de signes cliniques)		
	Chez l'enfant	**Enquête étiologique** avec recherche de : - **Carence nutri** (mode/durée allaitement et alimentation infantile, régime alimentaire aberrant) - **Tb neuropsy** (TDAH, dépression, difficultés scolaires) et **tb du comportement alimentaire** (PICA) - **Menstruations** abondantes (adolescentes) - **Tb du transit** évoquant malabsorption ou maladie inflammatoire du TD - Examen général a la recherche de **signes de carence martiale** : ongles mous, perlèche, glossite… **Examens complémentaires** devant une anémie microcytaire : 1ère intention : bilan martial (ferritine +/- CST si doute sur infla associée) et bilan inflammatoire (CRP/VS) 2e intention (en fonction de l'orientation étiologique) : - **Calprotectine** fécale - **IgA anti transglutaminase** (maladie coeliaque) - **Bilan vitaminique** - **Endoscopie** sur avis spé - Dosage du Plomb et électrophorèse de l'hémoglobine (devant anémie microcytaire sans carence en fer)		
	Exploration digestive	- Examen clinique : **signes digestifs, rectorragie/méléna, TR**		
		Endoscopie digestive	= **Endoscopie œsogastroduodénale** + **coloscopie totale** - **Biopsie duodénale** systématique : recherche d'atrophie villositaire - **Biopsie gastrique (antrale et fundique)** recommandée : recherche de gastrite atrophique	
			Indication	- Systématique chez l'homme ou la femme ménopausée - Femme non ménopausée : . **Symptômes gastro-intestinaux** . **Antécédents familiaux** de cancer colorectal . **Amaigrissement** inexpliqué . **Non correction/rechute rapide** après supplémentation . Femme **> 40 ans** si **hémoglobine < 10** → **L'endoscopie œsogastroduodénale** peut être réalisée seule en 1ère intention pour permettre d'éviter une coloscopie en cas d'anomalie chez le sujet jeune **< 40-50 ans**
			Interprétation	- Ne peuvent être retenus comme cause : . **Hernie hiatale** en l'absence d'érosion . **Polype colique non ulcéré < 15 mm** - La responsabilité d'une **maladie hémorroïdaire** ne peut être retenue qu'après avoir éliminé formellement une autre lésion digestive
		En 2nde intention	= Recherche d'une cause située au niveau de l'intestin grêle - **Vidéocapsule endoscopique** - **Entéroscopie** (n'explore pas tout l'intestin grêle) - **Entéro-scanner** ou **entéro-IRM** - **Scintigraphie au pertechnétate-99m** : recherche d'un diverticule de Meckel	
TTT	Supplémentation ferrique orale	= **Sulfate de fer** : **100 à 200 mg/jour**, prise en dehors des repas - Nécessite une prise prolongée **≥ 3 mois** - EI : **intolérance digestive** dans 25% des cas (**nausée, épigastralgie, vomissement, constipation, diarrhée, douleur abdominale**), **coloration noire des selles**		
	Supplémentation parentérale	= IV ou IM : seulement en cas d'intolérance digestive, d'inefficacité du traitement orale ou de carence martiale profonde		
	Efficacité	- Régression des signes cliniques - Normalisation de la **NFS** à 1 mois et en fin de traitement, et de la **ferritine** en fin de traitement		

TTT	Chez l'enfant	**TTT préventif :** - **Supplémentation** en fer systématique des prématurés et nourrissons allaités après l'âge de 6 mois - Au moins trois biberons quotidiens de **préparation de suite** (700 ml par jour) jusqu'à 1 an - **Lait de croissance** jusqu'à au moins l'âge de 3 ans voire prolongé jusqu'à 6 ans si apports carnés insuffisants - 2 produits **carnés** par jour dès l'arrêt du lait de croissance **TTT curatif :** - Correction des **erreurs diététiques** (parfois suffisant) mais **supplémentation** en fer souvent nécessaire - Sous forme de **fer ferreux** (fumarate de fer et ferédétate de sodium) avec information des parents sur les **effets 2ndaires** (tb digestifs, coloration noire des selles), durant **3 à 6 mois** selon taux d'Hb et cause - Réponse au ttt rapide : crise réticulocytaire vers J10 ; correction de l'anémie en 1 mois environ ; puis normalisation ferritine en dernier = validation que de l'arrêt de la supplémentation

HÉMOCHROMATOSE HÉRÉDITAIRE

= Maladie autosomique récessive par mutation homozygote du **gène HFE** : **mutation C282Y** (90%) ou mutation **H63D**, **S65C**…
- Maladie génétique la plus fréquente en France (prévalence = **1/300**), pénétrance incomplète (10-50%), d'expression variable
- Mécanisme : **disparition de l'hepcidine** ➙ absence d'inhibition de la ferroportine ➙ absorption duodénale excessive de fer
- Autres facteurs influençant : **sexe**, **génétique**, **vitamine C, virus à tropisme hépatique, alcool, autres facteurs génétiques**

➙ La mutation H63D est moins pathologique :
. Absence d'hémochromatose en cas d'homozygotie H63D
. Hémochromatose moins grave en cas d'hétérozygotie composite H63D/C282Y

Manifestations cliniques	➙ Manifestation chez l'homme entre 40 et 50 ans et chez la femme ménopausée (retardées par les règles)	
	Signes généraux	- **Asthénie ++** : à l'emporte-pièce au début, puis permanente, parfois intense - **Amaigrissement**
	Signes cutanés	- **Mélanodermie** = hyperpigmentation gris-verdâtre par ↗ sécrétion de mélanine : **90%** des cas, tardive - Troubles de phanères : **déformation unguéale, dépilation, cheveux fins et cassants**
	Articulaire (souvent révélatrice)	- **Arthralgie chronique inflammatoire** : surtout des 2e et 3e rayons (signe de la « poignée de main douloureuse »), ou des grosses articulations (poignet, hanche, genou, épaule) - **Lésions ostéoarticulaires** graves : . **Arthropathie sous-chondrale** : micro géodes, condensation . **Pincement de l'interligne articulaire** . **Chondrocalcinose** . **Déminéralisation osseuse** - **Ostéoporose**
	Hépatique (95%)	- **Cytolyse hépatique** : modérée **(**transaminases < 3N) prédominante sur les ALAT - **Hépatomégalie**, parfois marquée - **Cirrhose** : responsable de 90% des décès par hémochromatose (ferritinémie > 100ng/mL, thrombopénie < 1500000 mm^3 et cytolyse > 2N) - **Carcinome hépato-cellulaire** : dans 10% des cirrhoses secondaires à une hémochromatose
	Pancréatique	- **Diabète** : tardif, chez 40 à 60% des patients avec hémochromatose, souvent insulinorequérant
	Troubles sexuels	= **Hypogonadisme hypogonadotrope** par accumulation de fer dans l'antéhypophyse : - **Aménorrhée, ménopause précoce** - **Troubles de l'érection, atrophie testiculaire** - **Baisse de la libido**
	Cardiaque	= Plus rare : selon l'importance des dépôts de fer dans le myocarde - **Troubles du rythme** : **AC/FA**, **mort subite**… - **Cardiomyopathie dilatée**
	Thyroïde	- **Hypothyroïdie**
	Pédiatrie *(Collège 12/23)*	- Révélation clinique essentiellement à **l'âge adulte** : pas d'indication habituellement à dépister avant 18 ans - Si **complications précoces**, comparables avec celles de l'adulte sur le plan **cardiaque** et **hépatique** ; **endoc** = principalement anomalie métabolisme glucidique, retard pubertaire, hypoparathyroïdie - **Ttt** = saignées également

<table>
<tr><td rowspan="3">Bilan complémentaire</td><td>Diagnostic</td><td>- Coefficient de saturation de la transferrine > 50-60% = marqueur le plus sensible et le plus spécifique
➞ Un CST < 45% élimine le diagnostic d'hémochromatose
- Ferritinémie : très élevée (sauf chez la femme en période d'activité génitale ou le donneur de sang régulier)
- Recherche de mutation C282Y et H63D du gène HFE : indiquée si CST > 50M% chez la femme et 50% chez l'homme
➞ Patient homozygote C282Y ou hétérozygote composite C282Y/H63D : diagnostic établi
➞ Recherche de mutation négative ou hétérozygote :
- Ferritine normale : rechercher une autre cause
- Ferritine élevée :
. Tests génétiques de 2nd intention
. Biopsie hépatique</td></tr>
<tr><td>Bilan</td><td>= Seulement en cas d'élévation de la ferritinémie (stade ≥ 2) :
- Bilan systématique : glycémie à jeun, transaminase, échographie hépatique
- Selon contexte : Rx, écho cardiaque (si stade ≥ 3 ou 4), testostéronémie, ostéodensitométrie
- Si ferritine > 1000 : IRM hépatique (mesure de la charge en fer par l'hyposignal du parenchyme hépatique)
- Biopsie hépatique si suspicion de fibrose, cirrhose ou CHC (hépatomégalie, ferritine > 1000, ↗ ASAT) : surcharge ferrique en coloration de Perls, de distribution hépatocytaire, à prédominance péri-portale</td></tr>
<tr><td>Dépistage familial</td><td>= Chez les apparentés au 1er degré > 25 ans
- Bilan martial (CST, ferritine) :
. Anormal : test génétique ➞ bilan martial tous les 3 ans si positif
. Normal : surveillance</td></tr>
<tr><td>Stades</td><td colspan="2">- Stade 0 : hémochromatose asymptomatique sur les plans clinique et biologique (CST < 45%, ferritine normale)
- Stade 1 : ↗ CST > 45% sans élévation de la ferritinémie
- Stade 2 : ↗ CST > 45% et ↗ ferritinémie sans expression clinique ou biologique d'atteinte ➞ bilan
- Stade 3 = atteinte ne compromettant pas le pronostic vital mais pouvant affecter la qualité de vie : asthénie, impuissance, arthropathie, diabète, hépatopathie non cirrhotique, trouble du rythme cardiaque, mélanodermie
- Stade 4 = atteinte compromettant le pronostic vital : cirrhose, CHC, diabète insulinorequérant, insuffisance cardiaque</td></tr>
<tr><td rowspan="4">TTT</td><td colspan="2">➞ Indiqué dès le stade 2 = ferritine > 300 ng/ml chez l'homme ou > 200 ng/ml chez la femme
➞ Les douleurs articulaires et le diabète disparaissent difficilement sous traitement</td></tr>
<tr><td>Saignée</td><td>- Phase d'attaque : saignée hebdomadaire de 400-500 mL (< 550 ml) pendant 1 à 2 ans
- Phase d'entretien = à vie : saignée tous les 2 à 4 mois
- Objectifs :
. Efficacité évaluée sur la ferritinémie (toute les 2 saignées) : cible = ferritinémie < 50 ng/ml
. Tolérance évalué sur le taux d'Hb (8 jours après chaque saignée) : arrêt si Hb < 11 g/dl
- CI :
. Permanente : anémie sidéroblastique, thalassémie majeure, cardiopathie sévère (d'autre cause)
. Temporaire : TAS < 100 mmHg, Hb < 11, FC > 100/min ou < 50/min, grossesse, AOMI sévère
- Chez le patient fragile (âgé, β-bloquant) : compensation isovolémique par NaCl
- Peuvent être réalisée à domicile : après ≥ 5 saignées en milieu hospitalier, sous contrôle infirmier</td></tr>
<tr><td>Alternative</td><td>- Chélateur du fer = déféroxamine (IV), déférirone ou déférasirox (oral) : utilisé en cas de contre-indication aux saignées (anémie, non-faisabilité de la soustraction veineuse)
- Erythro-aphérèse (prélèvement isolé des GR pour éliminer leur contenu en fer) : efficace, mais nécessite un appareillage complexe et non remboursé</td></tr>
<tr><td>Mesures associées</td><td>- RHD : sevrage alcoolique complet, éviter la vitamine C, favoriser la consommation de thé vert
- Vaccination hépatite B
- TTT symptomatique des complications : diabète, insuffisance cardiaque…
- Transplantation hépatique : seul traitement efficace au stade de cirrhose décompensée
➞ Aucune indication de supplémentation en folates ou de régime appauvri en fer</td></tr>
<tr><td>Suivi</td><td colspan="2">- Stade 0 (dans le cadre d'un dépistage familial) : clinique + CST/ferritinémie tous les 3 ans
- Stade 1 : clinique + CST/ferritinémie tous les ans
- Stade 2 à 4 : contrôle mensuel de la ferritinémie en phase d'induction, puis toutes les 2 saignées, NFS à 1 semaine avant chaque saignée, bilan et suivi des complications
➞ En cas de désaturation en fer obtenue avant l'installation d'une cirrhose, la survie rejoint la population générale</td></tr>
</table>

AUTRES CAUSES DE SURCHARGE EN FER

Physiopath générale	Situations à risque de surcharge en fer : - **Apports parentéraux** excessifs = transfusions multiples - **Libération excessive** de fer par érythrocytes = hémolyse ou dysérythropoïèse - **Absorption intestinale** excessive associée ou non à une libération macrophagique excessive du fer (mécanisme principal de l'hémochromatose). = Accumulation dans organes avec toxicité par production de radicaux libres		
Héréditaire	= Non lié à une mutation du gène HFE (très rare < 5%) : - **Hémochromatose de type II (mutation hepcidine ou hémojuvéline) :** transmission récessive, hémochromatose juvénile (sujet < 30 ans), pénétrance forte, sévère (surtout mutation hepcidine) - **Hémochromatose de type III** (mutation du récepteur de la transferrine) : transmission récessive, exceptionnelle - **Hémochromatose de type IV** (mutation ferroportine 1) : transmission dominante, CST normale		
Acquise	**Maladie hépatique chronique**	- **Ethylisme chronique** : mécanisme multiple = par ↗ d'apport (vin surtout), par toxicité médullaire (libération de fer par destruction des hématies) et par interaction avec la production de transferrine hépatique - **Cirrhose hépatique** : de toute cause	
	Hématologique	= Principalement : **thalassémie majeure**, **érythroblastopénie**, **dysérythropoïèse congénitale**, **déficit en G6PD**, **syndrome myélodysplasique**, **aplasie médullaire** - Principale cause de surcharge en fer non héréditaire chez les **enfants** (car **polytransfusion**) - Par hyper-absorption intestinale de fer (blocage de l'hepcidine par l'érythropoïèse inadaptée ou anormale) ± apport excessif par transfusions itératives en cas d'anémie sévère - TTT : . Saignées souvent inutilisable (anémie) . Traité par **chélateur du fer** : cible de ferritine < 1000	
	Hépato-sidérose métabolique	= Lié à un **syndrome métabolique** : cause la plus fréquente de surcharges en fer ➙ Principal diagnostic différentiel de l'hémochromatose génétique - **Ferritinémie** augmentée jusqu'à **800 à 1500** ng/mL avec **CST** normal - Avec ou sans **surcharge ferrique** (généralement modérée) : **IRM hépatique** - TTT : PEC des FdRCV, perte de poids ± **saignées** de faibles volumes (discuté)	
	Autres	- **Hémosidérose africaine** (alimentaire) - **Acéruléoplasminémie** - **Atransferrinémie congénitale**	
Hyperferritinémie sans surcharge en fer	- **Syndrome inflammatoire** - **Cytolyse** : . **Hépatopathie aiguë** ou **chronique** . **Néoplasie solide** ou **hémopathie maligne** . **Rhabdomyolyse** - **Syndrome hémo-phagocytaire** : **syndrome d'activation macrophagique** - **Maladie de Still**		
CAT	➙ 4 causes dans **90%** des cas d'hyperferritinémie : - **Syndrome métabolique** (avec ou sans surcharge en fer) - **Syndrome inflammatoire** - **Cytolyse hépatique** ou **musculaire** - **Alcoolisme chronique** ➙ **Hémochromatose** dans uniquement **< 1%** des cas ➙ **Bilan en cas d'hyperferritinémie sans augmentation du CST** : NFS, CRP, Bilan hépatique, TSH, Glycémie, EAL, CPK, Réticulocytes, Haptoglobine		
	Orientation	CST normal ou bas	- **Syndrome métabolique** : CST normal - **Syndrome inflammatoire** : CST normal ou diminué
		CST élevé	- **Cytolyse** - **Alcoolisme chronique** ou **hépatopathie** - **Hémochromatose**
		Hyperferritinémie majeure > 5000	- **Sepsis sévère** - **Maladie de Still** - **Syndrome d'activation macrophagique**